

**DialogIP**

**New imidazol-2-yl-oxy-alkanoic acids - are pharmaceuticals with antithrombotic, antiinflammatory, anti-atherosclerotic, and lipid level reducing properties**

**Patent Assignee: NATTERMANN & CIE GMBH A**

**Inventors: BREKLE A; HOFF E; LAUTENSCHL H H; PROP G; WELTER A**

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 3504677	A	19860814	DE 3504677	A	19850212	198634	B

**Priority Applications (Number Kind Date):** DE 3504677 A ( 19850212)

**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
DE 3504677	A		39		

**Abstract:**

DE 3504677 A

Imidazol-2-yl oxyalkanoic acids and their derivs. of formula (I) are new. In (I) the sum of  $m+n = 0-9$ . R1, R2 and R3 = each H, opt. branched, opt. cyclic 1-6C alkyl, Ph or substd. Ph of formula C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, or aralkyl such as benzyl, phenylethyl; R4 and R5 = each H, Ph or 1-9C alkyl; R6 = H, an alkali ion or opt. branched 1-6C alkyl; R7 and R8 = each H, halogen, 1-3C alkyl, CF<sub>3</sub> or 1-3C alkoxy or together form methylene dioxy. Cpds. where R4 = R5 = H at the same time as R1, R2 and R3 are the same or different Ph or opt. substd. Ph gps. are excluded from the invention.

USE/ADVANTAGE - (I) have pharmacological properties and can be used esp. in the treatment of diseases associated with thromboembolism, inflammations, atherosclerosis and disorders of lipid metabolism. Suitable doses are 10-500 mg. pref. taken 2-3 times daily.

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 4716040

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 3504677 A1

⑤① Int. Cl. 4:  
C 07 D 233/70  
A 61 K 31/415

⑳ Aktenzeichen: P 35 04 677.5  
㉔ Anmeldetag: 12. 2. 85  
㉕ Offenlegungstag: 14. 8. 86

Behördenempfang

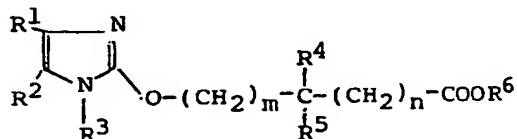
DE 3504677 A1

⑦① Anmelder:  
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

⑦② Erfinder:  
Lautenschläger, Hans-Heiner, Dr.; Welter, André,  
Dr., 5024 Pulheim, DE; Brekle, Axel, Dr., 4800  
Bielefeld, DE; Prop, Gerrit, Dr., 5024 Pulheim, DE;  
Hoff, Eduard, 5090 Leverkusen, DE

⑤④ Neue Imidazol-2-yloxyalkansäuren und ihre Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Die Erfindung betrifft neue Imidazol-2-yloxyalkansäuren der allgemeinen Formel I



sowie ihre Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

DE 3504677 A1

1

5

Anmelder:

A. Nattermann & Cie. GmbH  
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

10

Titel:

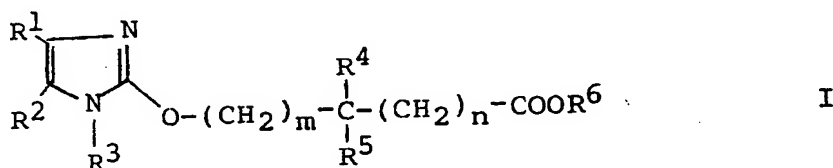
Neue Imidazol-2-yloxyalkansäuren  
und ihre Derivate, Verfahren zu  
ihrer Herstellung und diese ent-  
haltende pharmazeutische Präparate

15

Patentansprüche

1. Imidazol-2-yloxyalkansäuren und ihre Derivate der all-  
gemeinem Formel I

20

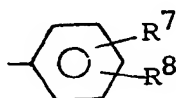


25

worin

die Summe aus  $m + n$  eine ganze Zahl von 0-9 ist,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  
 $\text{R}^3$  gleich oder verschieden sein können und unabhängig  
voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes  
oder cyclisches Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Phenyl  
oder substituiertes Phenyl

30



35

sowie Aralkyl, wie z.B. Benzyl, Phenylethyl bedeuten,  
die Reste  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  gleich oder verschieden sein können

1 und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen,  
C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy oder zusammen  
Methylendioxy darstellen, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder vonein-  
5 ander verschieden sind und entweder ein Wasserstoff-  
atom, einen Phenylrest oder einen Alkylrest mit 1-9  
Kohlenstoffatomen darstellen, R<sup>6</sup> Wasserstoff, ein Alka-  
liion oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgrup-  
pe mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet; ausgenommen von  
10 der Erfindung sind Verbindungen mit R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H, wenn  
die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> gleich oder voneinander verschie-  
den Phenyl oder substituiertes Phenyl bedeuten.

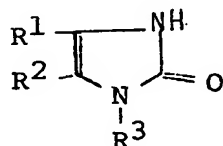
2. Imidazol-2-yloxyalkansäuren gemäß Anspruch 1, Formel I,  
15 worin m = 0 und n eine ganze Zahl von 0-9 ist, während  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> gleich oder voneinander verschieden sein  
können und unabhängig voneinander Wasserstoff, gerad-  
kettiges oder verzweigtes bzw. cyclisches Alkyl mit 1-6  
Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder substituiertes  
20 Phenyl



25 bedeuten, wobei die Reste R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder vonein-  
ander verschieden sind und unabhängig voneinander Was-  
serstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl,  
Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy oder zusammen Methy-  
lendioxy bedeuten, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> entweder gleich - und Was-  
30 serstoff oder eine Methylgruppe darstellen - oder ver-  
schieden sind, wobei R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom ist und  
R<sup>5</sup> ein Alkylrest mit 1-9 Kohlenstoffatomen, R<sup>6</sup> Was-  
serstoff, ein Alkaliion, insbesondere Natrium oder  
Kalium, oder eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-  
gruppe, insbesondere Methyl, Ethyl, Isopropyl, Butyl,  
35 Hexyl oder einen Benzylrest bedeutet.

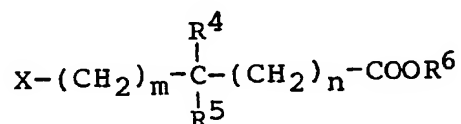
1 3. Imidazol-2-yloxyalkansäuren gemäß Anspruch 2, wobei  
 bezüglich der Reste  $R^7$  und  $R^8$  Wasserstoff, Fluor,  
 Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy und Methylen-  
 5 dioxy und bezüglich des Restes  $R^6$  Wasserstoff, Natrium,  
 Methyl und Ethyl besonders bevorzugt sind.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I  
 gemäß den Ansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß  
 10 man ein 4-Imidazolin-2-on der allgemeinen Formel II



II

15 worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Formel I angegebenen Bedeu-  
 tungen besitzen, in einem indifferenten organischen  
 Lösungsmittel durch Zusatz einer Hilfsbase wie z.B.  
 Alkalihydrid, -alkoholat oder Li-organischer Verbindun-  
 20 gen in das Alkalisalz überführt und dieses mit einem  
 Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel III



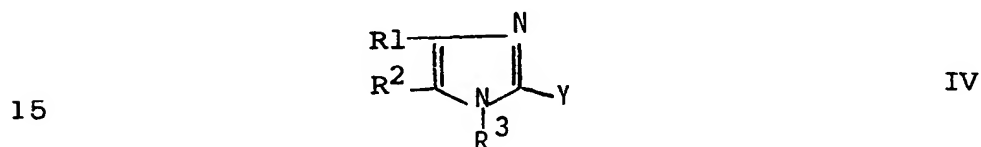
III

25

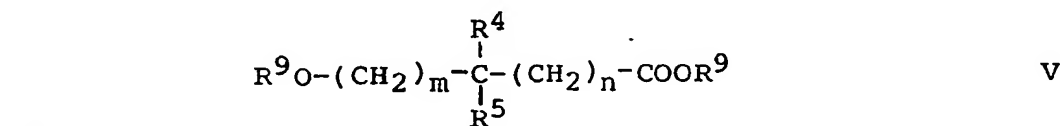
worin  $m$ ,  $n$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  die in Formel I angegebenen Be-  
 deutungen besitzen und  $X$  ein Halogen, Tosyloxyrest oder  
 ähnliche Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt. Die erhalte-  
 nen Ester der Formel I können z.B. durch Reaktion mit  
 30 einem Alkalihydroxid in wässrigen, wässrig-organischen  
 oder organischen Reaktionsmedien, wie z.B. Wasser,  
 Alkoholen oder Ethern oder deren Mischungen, in die  
 entsprechenden Alkalisalze der Formel I und durch nach-  
 folgenden Zusatz einer Mineralsäure in die Säuren der  
 35 Formel I überführt werden. Umgekehrt lassen sich aus  
 den Säuren der Formel I durch Behandeln mit den ent-

1 sprechenden Alkoholen - ggf. unter Zusatz eines Kondensationsmittels - oder durch Umesterung die Ester der Formel I herstellen. Die Ester der Formel I werden auch  
 5 erhalten, wenn die Alkalisalze der Formel I mit entsprechenden Alkylierungsmitteln - ggfs. in einem indifferenten Lösungsmittel - alkyliert werden.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I  
 10 gemäß den Ansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Ausgangsverbindungen II mit Halogenüberträgern in die 2-Halogenimidazole der Formel IV



überführt, worin Y ein Chlor- oder Bromatom ist und  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, und die Zwischenverbindungen IV nachfolgend mit einem Salz der Formel V



30 worin m, n,  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und  $\text{R}^9$  ein Alkali- oder Erdalkaliumion ist, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel behandelt.

6. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1-3 als Wirkstoff im Gemisch mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

35

1

5

Anmelder:

A. Nattermann & Cie. GmbH  
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

10

Titel:

Neue Imidazol-2-yloxyalkansäuren  
und ihre Derivate, Verfahren zu  
ihrer Herstellung und diese ent-  
haltende pharmazeutische Präparate

15

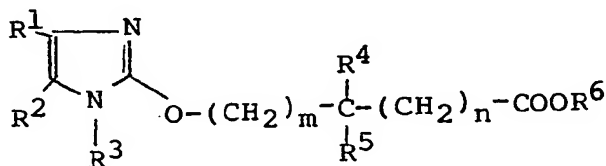
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Imidazolyloxyal-  
kansäuren und ihre Derivate mit wertvollen pharmakologi-  
schen Eigenschaften sowie Verfahren zu ihrer Herstellung  
20 und ihre Verwendung als Wirkstoff in Arzneimitteln. Sie  
können insbesondere zur Behandlung von thromboembolischen,  
entzündlichen, atherosklerotischen und mit dem Lipidstoff-  
wechsel zusammenhängenden Krankheiten eingesetzt werden.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der allge-  
meinen Formel I

30

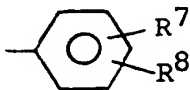


I

35 worin die Summe aus m+n eine ganze Zahl von 0-9 ist, wäh-  
rend  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  gleich oder verschieden sein können und  
unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder  
verzweigtes bzw. cyclisches Alkyl mit 1-6 Kohlenstoff-



1 atomen, Phenyl oder substituiertes Phenyl



5

sowie Aralkyl, wie z.B. Benzyl, Phenylethyl, bedeuten.  
 Die Reste R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> können gleich oder verschieden sein  
 und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-3-  
 10 Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-3-Alkoxy oder zusammen Methylen-  
 dioxy darstellen, wobei neben Wasserstoff als Reste  
 Methyl, Ethyl, n- oder Isopropyl, Fluor, Chlor, Brom,  
 Methoxy, Ethoxy besonders in Betracht kommen. Die Reste  
 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> sind gleich oder voneinander verschieden und  
 15 stellen entweder ein Wasserstoffatom, einen Phenylrest  
 oder einen Alkylrest mit 1-9 Kohlenstoffatomen dar. R<sup>6</sup>  
 bedeutet Wasserstoff, ein Alkaliion oder eine geradkettige  
 oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen wie  
 z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl,  
 20 ter.-Butyl, Hexyl oder einen Benzylrest, wobei die Reste  
 Methyl bzw. Ethyl als Alkylreste bevorzugt sind.

Von der Erfindung ausgenommen sind Verbindungen mit R<sup>4</sup> =  
 R<sup>5</sup> = H, wenn die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> gleich oder voneinander  
 25 verschieden Phenyl oder substituiertes Phenyl bedeuten.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise

4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxyessigsäure  
 3-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-propionsäure  
 30 4-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure  
 5-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-valeriansäure  
 6-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-capronsäure  
 7-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-önanthsäure  
 8-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-caprylsäure  
 35 9-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-pelargonsäure  
 10-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-caprinsäure

8 7

- 1 11-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-undecansäure  
1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxyessigsäure  
3-(1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-propion-  
säure
- 5 4-(1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-butter-  
säure  
5-(1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-valerian-  
säure
- 10 6-(1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-capron-  
säure  
7-(1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-önanth-  
säure  
8-(1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-capryl-  
säure
- 15 9-(1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-pelargon-  
säure  
10-(1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-caprin-  
säure
- 20 11-(1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-undecan-  
säure  
1,4-Diphenyl-imidazol-2-yloxyessigsäure  
3-(1,4-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-propionsäure  
4-(1,4-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure  
5-(1,4-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-valeriansäure
- 25 6-(1,4-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-capronsäure  
7-(1,4-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-önanthsäure  
8-(1,4-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-caprylsäure  
9-(1,4-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-pelargonsäure  
10-(1,4-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-caprinsäure
- 30 11-(1,4-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-undecansäure  
1,5-Diphenyl-imidazol-2-yloxyessigsäure  
3-(1,5-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-propionsäure  
4-(1,5-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure  
5-(1,5-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-valeriansäure
- 35 6-(1,5-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-capronsäure  
7-(1,5-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-önanthsäure

- 1 8-(1,5-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-caprylsäure  
9-(1,5-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-pelargonsäure  
10-(1,5-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-caprinsäure  
11-(1,5-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-undecansäure
- 5 4,5-Dimethyl-1-phenyl-imidazol-2-yloxyessigsäure  
3-(4,5-Dimethyl-1-phenyl-imidazol-2-yloxy)-propionsäure  
4-(4,5-Dimethyl-1-phenyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure  
5-(4,5-Dimethyl-1-phenyl-imidazol-2-yloxy)-valeriansäure  
6-(4,5-Dimethyl-1-phenyl-imidazol-2-yloxy)-capronsäure
- 10 7-(4,5-Dimethyl-1-phenyl-imidazol-2-yloxy)-önanthsäure  
8-(4,5-Dimethyl-1-phenyl-imidazol-2-yloxy)-caprylsäure  
9-(4,5-Dimethyl-1-phenyl-imidazol-2-yloxy)-pelargonsäure  
10-(4,5-Dimethyl-1-phenyl-imidazol-2-yloxy)-caprinsäure  
11-(4,5-Dimethyl-1-phenyl-imidazol-2-yloxy)-undecansäure
- 15 1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxyessigsäure  
3-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-propionsäure  
4-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure  
5-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-valeriansäure  
6-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-capronsäure
- 20 7-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-önanthsäure  
8-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-caprylsäure  
9-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-pelargonsäure  
10-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-caprinsäure  
11-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-undecansäure
- 25 1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxyessigsäure  
3-(1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxy)-propionsäure  
4-(1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure  
5-(1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxy)-valeriansäure  
6-(1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxy)-capronsäure
- 30 7-(1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxy)-önanthsäure  
8-(1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxy)-caprylsäure  
9-(1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxy)-pelargonsäure  
10-(1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxy)-caprinsäure  
11-(1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxy)-undecansäure
- 35

- 1 7-(4,5-Diphenyl-1-ethyl-imidazol-2-yloxy)-önanthsäure
- 8-(4,5-Diphenyl-1-ethyl-imidazol-2-yloxy)-caprylsäure
- 7-(1,4-Diphenyl-5-methyl-imidazol-2-yloxy)-önanthsäure
- 8-(1,4-Diphenyl-5-methyl-imidazol-2-yloxy)-caprylsäure
- 5 7-(1,5-Diphenyl-4-isopropyl-imidazol-2-yloxy)-önanthsäure
- 8-(1,5-Diphenyl-4-isopropyl-imidazol-2-yloxy)-caprylsäure
- 2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-propionsäure
- 2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure
- 2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-valeriansäure
- 10 2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-capronsäure
- 2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-pelargonsäure
- 2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-caprinsäure
- 2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-undecansäure
- 15 2-[1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy]-  
caprinsäure
- 2-[4,5-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-yloxy]-  
caprinsäure
- 2-[4,5-Diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy]-  
caprinsäure
- 20 2-[4,5-Diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-  
caprinsäure
- 2-[4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-  
caprinsäure
- 2-[4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-  
25 caprinsäure
- 2-[4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-  
caprinsäure
- 2-[1,4,5-Tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-caprin-  
säure
- 30 2-[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy]-  
caprinsäure
- 2-[4,5-Diphenyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-imidazol-  
2-yloxy]-caprinsäure
- 2-[4,5-Diphenyl-1-(3-trifluormethylphenyl)-imidazol-2-  
35 yloxy]-caprinsäure

- 1 2-Phenyl-2-(1,4,5-triphenyl-imidazol-2-yloxy)-propionsäure  
2- [1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy]-2-  
phenyl-propionsäure  
2- [4,5-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-yloxy]-  
5 2-phenyl-propionsäure  
2- [4,5-Diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy]-2-  
phenyl-propionsäure  
2- [4,5-Diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-2-  
phenyl-propionsäure  
10 2- [4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2-  
phenyl-propionsäure  
2- [4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-  
2-phenyl-propionsäure  
2-Phenyl-2-[1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-  
15 propionsäure  
2- [1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy]-  
2-phenyl-propionsäure  
2- [4,5-Diphenyl-1-(3,4-methyldioxyphenyl)-imidazol-2-  
yloxy]-2-phenyl-propionsäure  
20 2- [4,5-Diphenyl-1-(3-trifluormethylphenyl)-imidazol-2-  
yloxy]-2-phenyl-propionsäure  
2-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-2-methyl-  
propionsäure  
2-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-2-methyl-  
25 propionsäure  
2-(1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxy)-2-methyl-  
propionsäure  
2-(4,5-Diphenyl-1-ethyl-imidazol-2-yloxy)-2-methyl-  
propionsäure  
30 2-(1,4-Diphenyl-5-methyl-imidazol-2-yloxy)-2-methyl-  
propionsäure  
2-(1,5-Diphenyl-4-isopropyl-imidazol-2-yloxy)-2-methyl-  
propionsäure  
2-Methyl-2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-propionsäure  
35 2- [1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy]-2-  
methyl-propionsäure

π 11

- 1 2-[4,5-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-propionsäure
- 2-[4,5-Diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-propionsäure
- 5 2-[4,5-Diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-propionsäure
- 2-[4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-propionsäure
- 10 2-[4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-propionsäure
- 2-[4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-propionsäure
- 2-[Methyl-2- 1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-propionsäure
- 15 2-[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-propionsäure
- 2-[4,5-Diphenyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-propionsäure
- 20 2-[4,5-Diphenyl-1-(3-trifluormethylphenyl)-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-propionsäure
- 2-Methyl-8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäure
- 3-Methyl-8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäure
- 2,2-Dimethyl-5-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-valeriansäure
- 25 2,2-Dimethyl-8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäure
- 3,3-Dimethyl-8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäure
- 2,3-Dimethyl-8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-caprylsäure
- 30 8- $\gamma$ 1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy]-2-methyl-caprylsäure
- 8- $\gamma$ 1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy]-3-methyl-caprylsäure
- 35

- 1 8- $\angle$ 1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy $\angle$ -2,2-  
dimethyl-caprylsäure  
8- $\angle$ 1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy $\angle$ -3,3-  
dimethyl-caprylsäure  
5 8- $\angle$ 1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy $\angle$ -2,3-  
dimethyl-caprylsäure  
5- $\angle$ 1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenylimidazol-2-yloxy $\angle$ -2,2-  
dimethyl-valeriansäure  
10 8- $\angle$ 4,5-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-yloxy $\angle$ -2-  
methyl-caprylsäure  
8- $\angle$ 4,5-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-yloxy $\angle$ -3-  
methyl-caprylsäure  
2,2-Dimethyl-8- $\angle$ 4,5-diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-  
2-yloxy $\angle$ -caprylsäure  
15 3,3-Dimethyl-8- $\angle$ 4,5-diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-  
2-yloxy $\angle$ -caprylsäure  
2,3-Dimethyl-8- $\angle$ 4,5-diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-  
2-yloxy $\angle$ -caprylsäure  
2,2-Dimethyl-5- $\angle$ 4,5-diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol-  
20 2-yloxy $\angle$ -valeriansäure  
8- $\angle$ 4,5-Diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy $\angle$ -2-  
methyl-caprylsäure  
8- $\angle$ 4,5-Diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-yloxy $\angle$ -3-  
methyl-caprylsäure  
25 2,2-Dimethyl-8- $\angle$ 4,5-diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-  
2-yloxy $\angle$ -caprylsäure  
3,3-Dimethyl-8- $\angle$ 4,5-diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-  
2-yloxy $\angle$ -caprylsäure  
2,3-Dimethyl-8- $\angle$ 4,5-diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-  
30 2-yloxy $\angle$ -caprylsäure  
2,2-Dimethyl-5- $\angle$ 4,5-diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol-  
2-yloxy $\angle$ -valeriansäure  
8- $\angle$ 4,5-Diphenyl-1-(4-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy $\angle$ -2-  
methyl-caprylsäure  
35

10000

3504677

8 13

- 1 8- $\angle$ 4,5-Diphenyl-1-(4-fluorphenyl)-imidazol-2-yloxy $\gamma$ -3-  
methyl-caprylsäure  
2,2-Dimethyl-8- $\angle$ 4,5-diphenyl-1-(4-fluorphenyl)-imidazol-2-  
yloxy $\gamma$ -caprylsäure  
5 3,3-Dimethyl-8- $\angle$ 4,5-diphenyl-1-(4-fluorphenyl)-imidazol-2-  
yloxy $\gamma$ -caprylsäure  
2,3-Dimethyl-8- $\angle$ 4,5-diphenyl-1-(4-fluorphenyl)-imidazol-2-  
yloxy $\gamma$ -caprylsäure  
2,2-Dimethyl-5- $\angle$ 4,5-diphenyl-1-(4-fluorphenyl)-imidazol-2-  
10 yloxy $\gamma$ -valeriansäure  
8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\gamma$ -2-  
methyl-caprylsäure  
8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\gamma$ -3-  
methyl-caprylsäure  
15 8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\gamma$ -2,2-  
dimethyl-caprylsäure  
8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\gamma$ -3,3-  
dimethyl-caprylsäure  
8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\gamma$ -2,3-  
20 dimethyl-caprylsäure  
5- $\angle$ 4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\gamma$ -2,2-  
dimethyl-valeriansäure  
8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\gamma$ -2-  
methyl-caprylsäure  
25 8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\gamma$ -3-  
methyl-caprylsäure  
8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\gamma$ -2,2-  
dimethyl-caprylsäure  
8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\gamma$ -3,3-  
30 dimethyl-caprylsäure  
8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\gamma$ -2,3-  
dimethyl-caprylsäure  
5- $\angle$ 4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\gamma$ -2,2-  
dimethyl-valeriansäure  
35



- 1 8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\angle$ -2-  
methyl-caprylsäure  
8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\angle$ -3-  
methyl-caprylsäure  
5 8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\angle$ -  
2,2-dimethyl-caprylsäure  
8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\angle$ -  
3,3-dimethyl-caprylsäure  
10 8- $\angle$ 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\angle$ -  
2,3-dimethyl-caprylsäure  
5- $\angle$ 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy $\angle$ -  
2,2-dimethyl-valeriansäure  
2-Methyl-8- $\angle$ 1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy $\angle$ -  
caprylsäure  
15 3-Methyl-8- $\angle$ 1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy $\angle$ -  
caprylsäure  
2,2-Dimethyl-8- $\angle$ 1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-  
yloxy $\angle$ -caprylsäure  
3,3-Dimethyl-8- $\angle$ 1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-  
20 yloxy $\angle$ -caprylsäure  
2,3-Dimethyl-8- $\angle$ 1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-  
yloxy $\angle$ -caprylsäure  
2,2-Dimethyl-5- $\angle$ 1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-  
yloxy $\angle$ -valeriansäure  
25 sowie deren Ester und Alkalisalze.

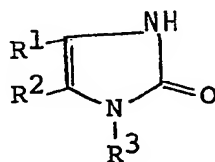
Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen interessante  
pharmakologische Eigenschaften, insbesondere antithrombo-  
tische, entzündungshemmende, antiatherosklerotische und  
30 lipidsenkende Wirksamkeit bei ausgezeichneter Verträglich-  
keit.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Her-  
stellung sowie pharmazeutische Zubereitungen dieser Ver-  
35 bindungen und ihre Verwendung als Arzneimittel.

15

- 1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man ein 4-Imidazolin-2-on der allgemeinen Formel II

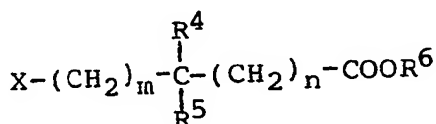
5



II

- 10 worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetramethylharnstoff, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrothiophen-1,1-dioxid durch Zusatz einer Hilfsbase wie z.B. Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Kalium-tert-butylat oder Lithium-organischer Verbindungen in das entsprechende Alkalisalz überführt und  
15 dieses mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel III umsetzt,

20



III

- 25 worin  $m$ ,  $n$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen und  $X$  ein Halogen, Tosyloxyrest oder eine ähnliche Abgangsgruppe darstellt. Die erhaltenen Ester ( $R^6$  = Alkyl, Aralkyl) werden z.B. durch Säulenchromatographie oder Umkristallisation von den infolge der konkurrierenden N-Alkylierung von II entstehenden Isomeren getrennt.

- 30 Die Ausgangsverbindungen der Formel II werden nach oder analog den bekannten Verfahren hergestellt, z.B. Org. Synth. Coll. Vol. II, 231  
H. Ahlbrecht und H. Hanisch, Synthesis 1973, 109  
H.G. Aurich, Liebigs Ann. Chem. 732, 195 (1970)  
35 B. Krieg und H. Lautenschläger, Liebigs Ann. Chem. 1976, 208

- 1 B. Krieg und H. Lautenschläger, Liebigs Ann. Chem. 1976,  
1471  
Y.A. Baskakov et al., USSR-Patent 389096, C.A. 79, 126502  
(1973)

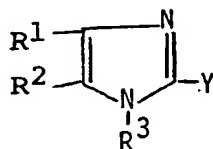
5

Die erhaltenen Ester der Formel I können nach den üblichen  
Verfahren, z.B. durch Reaktion mit einem Alkalihydroxid in  
wässrigen, wässrig-organischen oder organischen Reaktions-  
medien, wie z.B. Wasser, Alkoholen oder Ethern oder deren  
10 Mischungen, in die entsprechenden Alkalisalze der Formel I  
und durch nachfolgenden Zusatz einer Mineralsäure in die  
Säuren der Formel I überführt werden.

- Umgekehrt lassen sich aus den Säuren der Formel I und den  
15 Alkalisalzen der Formel I nach den üblichen Verfahren die  
Ester der Formel I herstellen, so z.B. durch Behandeln der  
Säuren mit den entsprechenden Alkoholen unter Zusatz eines  
Kondensationsmittels wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid,  
z.B. durch Umesterung mit Ameisensäure- oder Essigsäure-  
20 estern oder durch Alkylieren der Alkalisalze der Formel I  
mit den entsprechenden Alkylhalogeniden, Alkylsulfaten  
usw. in indifferenten Lösungsmitteln.

- Die Säuren der Formel I können auch hergestellt werden,  
25 indem man die Ausgangsverbindungen II mit Halogenierungs-  
mitteln, wie z.B. Phosphoroxyltrichlorid, Phosphoroxyltri-  
bromid oder Phosphorpentachlorid, zu den Halogenderivaten  
der Formel IV umsetzt

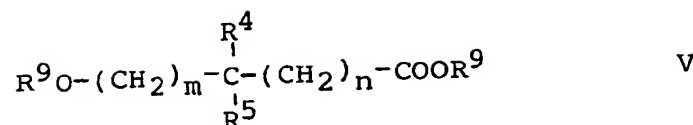
30



IV

- worin Y ein Chlor- oder Bromatom ist und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> die in  
35 Formel I angegebenen Bedeutungen haben, und die Zwischen-  
verbindungen nachfolgend mit einem Salz der Formel V

1



- 5 worin m, n, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R<sup>9</sup> ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallkation ist, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Ether, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Toluol, behandelt. Die Reaktion kann auch unter
- 10 Anwendung von Phasentransferkatalysatoren, wie z.B. Kronenethern, erfolgen.
- Als mit den Resten R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> substituierte Phenylradikale kommen in den Verbindungen I z.B. in Frage:
- 15 Phenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2-Ethoxyphenyl, 3-Ethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 2,3-Difluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl,
- 20 2,6-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 3,5-Dimethylphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl.

30

35

1 Typische Ausgangsverbindungen der Formel II sind beispielsweise:

- 4,5-Diphenyl-1-methyl-4-imidazolin-2-on  
4,5-Diphenyl-1-ethyl-4-imidazolin-2-on  
5 4,5-Diphenyl-1-propyl-4-imidazolin-2-on  
4,5-Diphenyl-1-butyl-4-imidazolin-2-on  
1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-4-imidazolin-2-on  
1-Benzyl-4,5-diphenyl-4-imidazolin-2-on  
4,5-Diphenyl-1-phenylethyl-4-imidazolin-2-on  
10 1,4-Diphenyl-4-imidazolin-2-on  
1,5-Diphenyl-4-imidazolin-2-on  
1,4,5-Triphenyl-4-imidazolin-2-on  
1-Phenyl-4-imidazolin-2-on  
4,5-Dimethyl-1-phenyl-4-imidazolin-2-on  
15 4,5-Diisopropyl-1-phenyl-4-imidazolin-2-on  
1,5-Diphenyl-4-methyl-4-imidazolin-2-on  
1,4-Diphenyl-5-methyl-4-imidazolin-2-on  
1,5-Diphenyl-4-isopropyl-4-imidazolin-2-on  
sowie deren am Aromaten mit R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> substituierte Ver-  
20 bindungen, wie z.B.  
1-(4-Chlorphenyl)-4,5-diphenyl-4-imidazolin-2-on  
4,5-Diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-4-imidazolin-2-on  
4,5-Diphenyl-1-(4-methylphenyl)-4-imidazolin-2-on  
4,5-Diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-4-imidazolin-2-on  
25 4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on  
4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on  
4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on  
1,4,5-Tris-(4-chlorphenyl)-4-imidazolin-2-on  
1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-4-imidazolin-2-on  
30 4,5-Diphenyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4-imidazolin-2-on  
4,5-Diphenyl-1-(3-trifluormethylphenyl)-4-imidazolin-2-on

Als Alkylierungsmittel der Formel III kommen z.B. die  
Ester folgender Halogenalkansäuren in Frage:  
35 Chloressigsäure, Bromessigsäure, 2-Chlorpropionsäure,  
3-Chlorpropionsäure, 2-Brompropionsäure, 3-Brompropion-

1 säure, 2-Chlorbuttersäure, 4-Chlorbuttersäure, 2-Brom-  
buttersäure, 4-Brombuttersäure, 2-Chlor-2-methyl-propion-  
säure, 2-Brom-2-methyl-propionsäure, 3-Chlor-2,2-dimethyl-  
propionsäure, 2-Chlor-2-phenyl-propionsäure, 2-Brom-2-phe-  
5 nyl-propionsäure, 2-Chlorvaleriansäure, 2-Bromvaleriansäu-  
re, 5-Chlorvaleriansäure, 5-Bromvaleriansäure, 2-Chlorcap-  
ronsäure, 2-Bromcapronsäure, 6-Chlorcapronsäure, 6-Brom-  
capronsäure, 2-Chlorönanthsäure, 2-Bromönanthsäure,  
7-Chlorönanthsäure, 7-Bromönanthsäure, 2-Chlorcaprylsäure,  
10 2-Bromcaprylsäure, 8-Chlorcaprylsäure, 8-Bromcaprylsäure,  
8-Chlor-2,2-dimethyl-caprylsäure, 8-Brom-2,2-dimethyl-  
caprylsäure, 2-Chlorpelargonsäure, 2-Brompelargonsäure,  
9-Chlorpelargonsäure, 9-Brompelargonsäure, 2-Chlorcaprin-  
säure, 2-Bromcaprinsäure, 10-Chlorcaprinsäure, 10-Brom-  
15 caprinsäure, 2-Chlorundecansäure, 2-Bromundecansäure,  
11-Chlorundecansäure, 11-Bromundecansäure, 8-Brom-2,3-di-  
methyl-caprylsäure, 8-Chlor-2,3-dimethyl-caprylsäure,  
8-Brom-3,3-dimethyl-caprylsäure, 8-Chlor-3,3-dimethyl-  
caprylsäure, 8-Brom-2-methyl-caprylsäure, 8-Chlor-2-  
20 methyl-caprylsäure, 8-Brom-3-methyl-caprylsäure, 8-Chlor-  
3-methyl-caprylsäure, 5-Brom-2,2-dimethyl-valeriansäure,  
5-Chlor-2,2-dimethyl-valeriansäure.

Bei den Alkoholkomponenten der Ester III handelt es sich  
vorzugsweise um solche mit geradkettigem oder sekundär-  
25 verzweigt-kettigem gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit  
1-6 Kohlenstoffatomen wie z.B. Methanol, Ethanol, Propa-  
nol, Isopropanol, Butanol, tert.-Butanol, Hexanol sowie um  
Benzylalkohol.

30 Als Beispiele für Alkylierungsmittel zur Überführung der  
Säuren und Alkalisalze I in die entsprechenden Ester seien  
genannt:

Diazomethan, Dimethylsulfat, Chlormethan, Brommethan, Jod-  
methan, Chlorethan, Bromethan, Jodethan, Benzylchlorid,  
35 Benzylbromid.

1 Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der  
Formel I aus den 2-Halogenimidazolen IV, deren Substi-  
tuenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  den bei den 4-Imidazolin-2-onen II ge-  
nannten entsprechen, können z.B. die Dialkali- und Dierd-  
5 alkalisalze folgender Hydroxysäuren eingesetzt werden:  
Hydroxyessigsäure, 2-Hydroxypropionsäure, 3-Hydroxypro-  
pionsäure, 2-Hydroxybuttersäure, 4-Hydroxybuttersäure,  
2-Hydroxy-2-methyl-propionsäure, 3-Hydroxy-2,2-dimethyl-  
propionsäure, 2-Hydroxy-2-phenyl-propionsäure, 2-Hydroxy-  
10 buttersäure, 4-Hydroxybuttersäure, 2-Hydroxyvaleriansäure,  
5-Hydroxyvaleriansäure, 2-Hydroxycaprinsäure, 6-Hydroxy-  
caprinsäure, 2-Hydroxyönanthsäure, 7-Hydroxyönanthsäure,  
2-Hydroxycaprylsäure, 8-Hydroxycaprylsäure, 8-Hydroxy-2,2-  
dimethyl-caprylsäure, 2-Hydroxypelargonsäure, 9-Hydroxy-  
15 pelargonsäure, 2-Hydroxycaprinsäure, 10-Hydroxycaprinsäu-  
re, 8-Hydroxy-2-methyl-caprylsäure, 8-Hydroxy-3-methyl-  
caprylsäure, 8-Hydroxy-3,3-dimethyl-caprylsäure, 8-Hy-  
droxy-2,3-dimethyl-caprylsäure, 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-  
valeriansäure, 2-Hydroxyundecansäure, 11-Hydroxyundecan-  
20 säure.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeuti-  
sche Präparate, welche die neuen Imidazolyloxyalkansäuren  
in Form ihrer freien Säuren oder als Salze mit pharmakolo-  
25 gisch verträglichen Basen oder in Form ihrer Ester enthal-  
ten.

Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten han-  
delt es sich um solche zur enteralen wie oralen oder rec-  
talen sowie parenteralen Verabreichung, welche die pharma-  
30 zeutischen Wirkstoffe allein oder zusammen mit einem übli-  
chen, pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten.  
Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung  
des Wirkstoffes in Form von Einzeldosen vor, die auf die

120005

3504677

21

1 gewünschte Verabreichung abgestimmt sind, wie z.B. Tablet-  
ten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Granulate, Lösungen,  
Emulsionen oder Suspensionen. Die Dosierung der Verbindun-  
5 gen liegt üblicherweise zwischen 1-1000 mg pro Dosis, vor-  
zugsweise zwischen 10-500 mg je Dosis und kann ein- oder  
mehrmals, bevorzugt zwei- bis dreimal täglich verabreicht  
werden.

10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird  
durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Die angege-  
benen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi-Schmelzpunkt-  
bestimmungsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die  
IR-Spektren wurden mit dem Gerät Nicolet NIC-3600 und die  
15 Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-311 A (70 eV) auf-  
genommen.

20

25

30

35



1 Beispiel 1

4-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure-  
ethylester.

5,2 g 80 %ige Natriumhydridsuspension werden mit n-Pentan  
5 gewaschen und zu einer Mischung aus 40 g 4,5-Diphenyl-1-  
methyl-4-imidazolin-2-on in 200 ml trockenem Dimethylform-  
amid hinzugefügt. Die Mischung wird erst bei Raumtempera-  
tur, dann unter Rückfluß bis zum Ende der Wasserstoffent-  
wicklung gerührt. Bei Rückflußtemperatur werden 24 g  
10 4-Chlorbuttersäureethylester zugetropft. Die Mischung wird  
ca. 3 Stunden bei dieser Temperatur weitererhitzt, nach  
dem Abkühlen mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extra-  
hiert. Die Chloroformlösung wird mit Wasser gewaschen,  
über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der  
15 Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel//  
Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt.

Ausbeute: 9,5 g (Öl)

IR (Film):  $1733\text{ cm}^{-1}$

MS  $[m/e]$ : 364 ( $M^+$ , 11%), 319 (7%), 250 (45%), 115 (100%)  
20

Beispiel 2

5-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-valeriansäure-  
ethylester.

Analog Beispiel 1 aus:

25 36 g 80 %iger Natriumhydrid-Mineralölsuspension  
1000 ml Dimethylformamid  
275 g 4,5-Diphenyl-1-methyl-4-imidazolin-2-on  
176 g 5-Bromvaleriansäureethylester

Ausbeute: 71 g (Öl)

30 IR (Film):  $1733\text{ cm}^{-1}$

1 Beispiel 3

2-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazolin-2-yloxy)-buttersäure-  
ethylester.

Analog Beispiel 1 aus:

5 13,6 g 80 %iger Natriumhydrid-Mineralölsuspension  
1000 ml Dimethylformamid

103 g 4,5-Diphenyl-1-methyl-4-imidazolin-2-on

81 g 2-Brombuttersäureethylester

Ausbeute: 45,6 g (Öl)

10 IR (Film): 1752  $\text{cm}^{-1}$

Beispiel 4

2-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure-  
ethylester.

15 Analog Beispiel 1 aus:

27,6 g 80 %iger Natriumhydrid-Mineralölsuspension

1000 ml Dimethylformamid

210 g 4,5-Diphenyl-1-methyl-4-imidazolin-2-on

170 g 2-Bromoctansäureethylester

20 Ausbeute: 114 g (Öl)

IR (Film): 1753  $\text{cm}^{-1}$

Beispiel 5

25 2-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-2-methyl-pro-  
pionsäureethylester.

Analog Beispiel 1 aus:

9,3 g 80 %iger Natriumhydrid-Mineralölsuspension

300 ml Dimethylformamid

70,5 g 4,5-Diphenyl-1-methyl-4-imidazolin-2-on

30 55 g 2-Bromisobuttersäureethylester

Ausbeute: 9,5 g mit Schmp. 114-119°C

IR (in KBr): 1737  $\text{cm}^{-1}$

MS [m/e]: 364 ( $\text{M}^+$ , 13%), 250 (100%)

1 Beispiel 6

2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-decansäureethylester.

Analog Beispiel 1 aus:

5 153 g 55 %iger Natriumhydrid-Mineralölsuspension  
5000 ml Dimethylformamid

1093 g 1,4,5-Triphenyl-4-imidazolin-2-on

977 g 2-Bromdecansäureethylester

Ausbeute: 530 g mit Schmp. 74-76°C

IR (in KBr): 1731 cm<sup>-1</sup>

10 MS [m/e]: 510 (M<sup>+</sup>, 53%), 437 (13%), 311 (100%)

Beispiel 7

11-(4,5-Diphenyl-1-ethyl-imidazol-2-yloxy)-undecansäure-methylester.

15 Analog Beispiel 1 aus:

0,45 g 80 %iger Natriumhydrid-Mineralölsuspension

30 ml Dimethylformamid

4 g 4,5-Diphenyl-1-ethyl-4-imidazolin-2-on

4,2 g Bromundecansäuremethylester

20 Ausbeute: 2,2 g (Öl)

IR (Film): 1742 cm<sup>-1</sup>

Beispiel 8

25 4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy-essigsäureethyl-ester.

Analog Beispiel 1 aus:

5 g 80 %iger Natriumhydrid-Mineralölsuspension

300 ml Dimethylformamid

41,8 g 4,5-Diphenyl-1-methyl-4-imidazolin-2-on

30 20,5 g Chloressigsäureethylester

Ausbeute: 6,4 g mit Schmp. 61-63°C

IR (KBr): 1760 cm<sup>-1</sup>

1 Beispiel 9

8-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure-methylester.

Analog Beispiel 1 aus:

5 2,4 g 80 %iger Natriumhydrid-Mineralölsuspension  
160 ml Dimethylformamid

20 g 4,5-Diphenyl-1-methyl-4-imidazolin-2-on

19 g 8-Bromoctansäuremethylester

Ausbeute: 6,1 g mit Schmp. 95-96°C

10 IR (in KBr): 1735 cm<sup>-1</sup>

MS [m/e]: 406 (M<sup>+</sup>, 46%), 375 (5%), 250 (100%)

Beispiel 10

15 2-Methyl-2-(1,4,5-triphenyl-imidazol-2-yloxy)-propion-säureethylester.

Analog Beispiel 1 aus:

37,8 g 35 %iger Kaliumhydrid-Mineralölsuspension

500 ml Dimethylformamid

90 g 1,4,5-Triphenyl-4-imidazolin-2-on

20 60 g 2-Bromisobuttersäureethylester

Ausbeute: 20 g mit Schmp. 213-215°C

IR (in KBr): 1733 cm<sup>-1</sup>

MS [m/e]: 426 (M<sup>+</sup>, 26%), 312 (100%)

25 Beispiel 11

2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-octansäureethylester.

Analog Beispiel 1 aus:

40,5 g 35 %iger Kaliumhydrid-Mineralölsuspension

700 ml Dimethylformamid

30 100 g 1,4,5-Triphenyl-4-imidazolin-2-on

83 g 2-Bromoctansäureethylester

Ausbeute: 21 g mit Schmp. 73-75°C

IR (in KBr): 1731 cm<sup>-1</sup>

MS [m/e]: 482 (M<sup>+</sup>, 72%), 311 (100%)

35

1 Beispiel 12

2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäureethyl-  
ester.

Analog Beispiel 1 aus:

5 28,6 g 35 %iger Kaliumhydrid-Mineralölsuspension

500 ml Dimethylformamid

75 g 1,4,5-Triphenyl-4-imidazolin-2-on

49 g 2-Brombuttersäureethylester

Ausbeute: 30 g mit Schmp. 139-141°C

10 IR (in KBr): 1730 cm<sup>-1</sup>

MS [m/e]: 426 (M<sup>+</sup>, 61%), 311 (100%)

Beispiel 13

15 8-(1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure-  
methylester.

Analog Beispiel 1 aus:

57 g 35 %iger Kaliumhydrid-Mineralölsuspension

300 ml Dimethylformamid

159 g 1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-4-imidazolin-2-on

20 118 g 8-Bromoctansäuremethylester

Ausbeute: 33 g mit Schmp. 62-64°C

IR (in KBr): 1737 cm<sup>-1</sup>

MS [m/e]: 474 (M<sup>+</sup>, 30%), 318 (37%), 236 (100%)

25 Beispiel 14

8-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure-  
methylester.

Analog Beispiel 1 aus:

7,2 g 35 %iger Kaliumhydrid-Mineralölsuspension

30 100 ml Dimethylformamid

20 g 1-Benzyl-4,5-diphenyl-4-imidazolin-2-on

15 g 8-Bromoctansäuremethylester

Ausbeute: 10 g (die Substanz wurde als öliges Rohprodukt  
weiterverarbeitet)

35 IR (Film): 1737 cm<sup>-1</sup>

MS [m/e]: 482 (M<sup>+</sup>, 75%), 326 (85%), 235 (61%), 91 (100%)

1 Beispiel 15

4-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure-  
ethylester.

Analog Beispiel 1 aus:

5 35 g 35 %iger Kaliumhydrid-Mineralölsuspension

200 ml Dimethylformamid

100 g 1-Benzyl-4,5-diphenyl-4-imidazolin-2-on

46 g 4-Chlorbuttersäureethylester

10 Ausbeute: 11 g (die Substanz wurde als öliges Rohprodukt  
weiterverarbeitet)

IR (Film):  $1740\text{ cm}^{-1}$

MS  $[m/e]$ : 440 ( $M^+$ , 10%), 326 (27%), 235 (10%), 115 (100%),  
91 (49%)

15 Beispiel 16

11-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-undecansäure-  
methylester.

Analog Beispiel 1 aus:

4,4 g 55 %iger Natriumhydrid-Mineralölsuspension

20 100 ml Dimethylformamid

20 g 4,5-Diphenyl-1-methyl-4-imidazolin-2-on

25 g 11-Bromundecansäuremethylester

Ausbeute: 3 g mit Schmp.  $66-68^\circ\text{C}$

IR (in KBr):  $1739\text{ cm}^{-1}$

25 MS  $[m/e]$ : 448 ( $M^+$ , 39%), 250 (100%)

Beispiel 17

8-(1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure-  
methylester.

30 Analog Beispiel 1 aus:

45 g 35 %iger Kaliumhydrid-Mineralölsuspension

100 ml Dimethylformamid

10 g 1,5-Diphenyl-4-methyl-4-imidazolin-2-on

9,5 g 8-Bromooctansäuremethylester

35 Ausbeute: 2,3 g (Öl)

IR (Film):  $1744\text{ cm}^{-1}$

1 Beispiel 18

8-(1,5-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-octansäuremethylester.

Analog Beispiel 1 aus:

4,9 g 35 %iger Kaliumhydrid-Mineralölsuspension

5 100 ml Dimethylformamid

10 g 1,5-Diphenyl-4-imidazolin-2-on

10 g 8-Bromoctansäuremethylester

Ausbeute: 4 g mit Schmp. 161-165°C

IR (in KBr): 1736 cm<sup>-1</sup>

10 Beispiel 19

5-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-valeriansäure.

49 g 5-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-valeriansäureethylester und 15,5 g Natriumhydroxid werden in

250 ml Ethanol gelöst und die Mischung bei Raumtemperatur

15 ca. 24 Stunden gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand (Natriumsalz) mit Ether gewaschen und zwischen Chloroform und 10 %iger Essigsäure verteilt. Die Chloroformlösung wird mehrfach mit 10 %iger Essigsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft.

20 Ausbeute: 35 g mit Schmp. 144°C

MS [m/e]: 350 (M<sup>+</sup>, 3%), 250 (100%)

Beispiel 20

2-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure.

25 Analog Beispiel 19 aus:

30 g 2-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäureethylester

9,9 g Natriumhydroxid

300 ml Ethanol;

30 das Natriumsalz wird nach Waschen mit Ether in Wasser aufgeschlämmt und die Aufschlammung nach Zugabe von Chloroform unter intensivem Rühren mit verdünnter Salzsäure vorsichtig schwach angesäuert. Die Chloroformphase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft.

35 Ausbeute: 22 g mit Schmp. 284°C

MS [m/e]: 336 (M<sup>+</sup>, 0,2%), 250 (100%)

1 Beispiel 21

2-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure.

Analog Beispiel 20 aus:

5 98 g 2-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-octan-  
säureethylester

28 g Natriumhydroxid

1000 ml Ethanol

Ausbeute: 73 g mit Schmp. 111°C

10 MS [m/e]: 392 (M<sup>+</sup>, 1,5%), 250 (100%)

Beispiel 22

2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-decansäure.

15 28,6 g 2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-decansäure-  
ethylester werden in 1000 ml Dioxan gelöst, eine Lösung  
von 4,5 g Natriumhydroxid in 100 ml Wasser hinzugefügt und  
die Mischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach  
werden die Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rück-  
stand mit Ether gewaschen und analog Beispiel 20 weiter-  
verarbeitet.

20 Ausbeute: 23,1 g mit Schmp. 132°C

Beispiel 23

11-(4,5-Diphenyl-1-ethyl-imidazol-2-yloxy)-undecansäure.

Analog Beispiel 19 aus:

25 2,1 g 11-(4,5-Diphenyl-1-ethyl-imidazol-2-yloxy)-undecan-  
säuremethylester

0,54 g Natriumhydroxid

10 ml Ethanol

Ausbeute: 1,51 g mit Schmp. 100-101°C

30 MS [m/e]: 448 (M<sup>+</sup>, 6%), 264 (100%), 236 (19%)



1

Beispiel 24

4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy-essigsäure.

Analog Beispiel 20 aus:

5

6,2 g 4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxyessigsäure-  
ethylester

1,5 g Natriumhydroxid

40 ml Ethanol

Ausbeute: 2,1 g mit Schmp. 135-136°C

10

MS [m/e]: 308 (M<sup>+</sup>, 13%), 250 (100%)Beispiel 25

8-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure.

Analog Beispiel 22 aus:

15

3,9 g 8-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-octan-  
säuremethylester

100 ml Dioxan

1,15 g Natriumhydroxid in 10 ml Wasser

Ausbeute: 3,1 g mit Schmp. 128-130°C

20

MS [m/e]: 392 (M<sup>+</sup>, 9%), 250 (100%)Beispiel 262-Methyl-2-(1,4,5-triphenyl-imidazol-2-yloxy)-propion-  
säure.

Analog Beispiel 22 aus:

25

14,9 g 2-Methyl-2-(1,4,5-triphenyl-imidazol-2-yloxy)-pro-  
pionsäureethylester

500 ml Dioxan

4 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser

30

Ausbeute: 11,9 g mit Schmp. 250°C

1

Beispiel 27

2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure.

Analog Beispiel 22 aus:

5

20 g 2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure-  
ethylester

500 ml Dioxan

3,5 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser

Ausbeute: 16 g mit Schmp. 142-144°C

10

MS [m/e]: 454 (M<sup>+</sup>, 4%), 312 (100%)Beispiel 28

2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure.

Analog Beispiel 22 aus:

15

20 g 2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure-  
ethylester

400 ml Dioxan

4,5 g Natriumhydroxid in 40 ml Wasser

Ausbeute: 18,1 g mit Schmp. 129-132°C

20

MS [m/e]: 398 (7%), 312 (100%)

Beispiel 29

8-(1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure.

Analog Beispiel 19 aus:

25

20 g 8-(1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-  
octansäuremethylester

5 g Natriumhydroxid

300 ml Ethanol

Ausbeute: 17 g mit Schmp. 95°C

30

MS [m/e]: 460 (M<sup>+</sup>, 1%), 318 (30%), 236 (100%)

1

Beispiel 30

8-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure.

Analog Beispiel 22 aus:

5

10 g 8-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-octan-  
säuremethylester

500 ml Dioxan

3,5 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser

Ausbeute: 6,8 g mit Schmp. 110°C

10

MS [m/e]: 468 (M<sup>+</sup>, 12%), 326 (100%), 235 (91%)Beispiel 31

4-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure.

Analog Beispiel 22 aus:

15

11 g 4-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-butter-  
säureethylester

500 ml Dioxan

4,5 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser

Ausbeute: 4,9 g mit Schmp. 135°C

20

Beispiel 32

11-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-undecansäure.

Analog Beispiel 22 aus:

3 g 11-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-unde-  
cansäuremethylester

25

100 ml Dioxan

0,6 g Natriumhydroxid in 10 ml Wasser

Ausbeute: 2,4 g mit Schmp. 136-138°C

MS [m/e]: 434 (M<sup>+</sup>, 3%), 250 (100%)

30

35

1 Beispiel 33

8-(1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure.

Analog Beispiel 22 aus:

5 2,3 g 8-(1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxy)-octan-  
säuremethylester

100 ml Dioxan

0,5 g Natriumhydroxid in 10 ml Wasser

Ausbeute: 1,5 g mit Schmp. 143-145°C

10 MS [m/e]: 392 (M<sup>+</sup>, 23%), 250 (100%)

Beispiel 34

5-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-valeriansäure-  
Natriumsalz.

15 5-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-valeriansäure  
wird in Ethanol gelöst und mit der äquivalenten Menge  
Natronlauge versetzt, die Mischung im Vakuum zur Trockne  
eingeengt und der Rückstand pulverisiert.

Ausbeute: quantitativ

Analog Beispiel 34 werden hergestellt:

20 2-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure-  
Natriumsalz

2-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure-  
Natriumsalz

25

2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-decansäure-Natrium-  
salz

30 11-(4,5-Diphenyl-1-ethyl-imidazol-2-yloxy)-undecansäure-  
Natriumsalz

8-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure-  
Natriumsalz

35

- 1 2-Methyl-2-(1,4,5-triphenyl-imidazol-2-yloxy)-propion-  
säure-Natriumsalz
- 5 2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure-Natrium-  
salz
- 2-(1,4,5-Triphenyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure-Natrium-  
salz
- 10 8-(1-Cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure-  
Natriumsalz
- 8-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure-  
Natriumsalz
- 15 4-(1-Benzyl-4,5-diphenyl-imidazol-2-yloxy)-buttersäure-  
Natriumsalz
- 20 11-(4,5-Diphenyl-1-methyl-imidazol-2-yloxy)-undecansäure-  
Natriumsalz
- 8-(1,5-Diphenyl-4-methyl-imidazol-2-yloxy)-octansäure-  
Natriumsalz
- 25 Beispiel 35  
6-(1,4-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-hexansäure.  
a) 2-Chlor-1,4-diphenylimidazol.  
100 g 1,4-Diphenyl-4-imidazolin-2-on werden mit 420 ml  
Phosphoroxotrichlorid gemischt und die Mischung 6 Stunden  
30 auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung auf  
Eis gegossen, die wässrige Phase dekantiert und der Rück-  
stand mit Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung  
wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet,  
über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und das Lösungs-  
35 mittel eingeeengt.  
Ausbeute: 102 g

1 b) 6-(1,4-Diphenyl-imidazol-2-yloxy)-hexansäure.

0,6 g 80 %ige Natriumhydridsuspension werden mit n-Pentan  
gewaschen und zu einer Mischung aus 3,1 g 6-Hydroxyhexan-  
säure-Natriumsalz in 40 ml trockenem Dimethylformamid hin-  
5 zugefügt. Die Mischung wird erst bei Raumtemperatur, dann  
unter Rückfluß bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung  
gerührt. Bei Rückflußtemperatur werden 5 g 2-Chlor-1,4-di-  
phenylimidazol zugegeben und das Gemisch weitere 4 Stunden  
10 unter Rückfluß erhitzt, mit Wasser verdünnt und mit ver-  
dünnter Salzsäure schwach angesäuert. Die ausgefallene  
Säure wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung  
mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und  
das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird  
15 durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäure-  
ethylester) gereinigt.

Ausbeute: 4,8 g mit Schmp. 76-78°C

MS [m/e]: 350 (M+, 8%), 236 (100%), 207 (13%), 104 (36%)

20 Analog Beispiel 35 und den folgenden Beispielen können aus  
anderen 2-Chlorimidazolen, z.B.

2-Chlor-4,5-diphenyl-1-methyl-imidazol

2-Chlor-1-cyclohexyl-4,5-diphenyl-imidazol

2-Chlor-1,5-diphenyl-imidazol

2-Chlor-4,5-dimethyl-1-phenyl-imidazol

25 2-Chlor-1-benzyl-4,5-diphenyl-imidazol

2-Chlor-1,5-diphenyl-4-methyl-imidazol

2-Chlor-4,5-diphenyl-1-ethyl-imidazol

2-Chlor-1,4-diphenyl-5-methyl-imidazol

2-Chlor-1,5-diphenyl-4-isopropyl-imidazol

30 2-Chlor-1,4,5-triphenyl-imidazol

2-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol

2-Chlor-4,5-diphenyl-1-(4-methoxyphenyl)-imidazol

2-Chlor-4,5-diphenyl-1-(4-methylphenyl)-imidazol

2-Chlor-4,5-diphenyl-1-(2-fluorphenyl)-imidazol

35 4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-2-chlor-1-phenyl-imidazol

4,5-Bis-(4-fluorphenyl)-2-chlor-1-phenyl-imidazol

- 1 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-2-chlor-1-phenyl-imidazol  
2-Chlor-1,4,5-tris-(4-chlorphenyl)-imidazol  
2-Chlor-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5-diphenyl-imidazol  
2-Chlor-4,5-diphenyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-imidazol

5

durch Umsetzung mit geeigneten Hydroxyalkansäuren bzw. deren Salzen die erfindungsgemäßen Säuren der Formel I hergestellt werden.

- 10 Statt der genannten 2-Chlor-imidazole lassen sich auch die entsprechenden 2-Brom-imidazole einsetzen, die analog Beispiel 35a aus Phosphoroxytribromid und 4-Imidazolin-2-onen zugänglich sind.

Beispiel 36

- 15 2-Methyl-8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-octansäure.

- 4,3 g 8-Hydroxy-2-methyl-octansäure-Kaliumsalz werden in 100 ml absol. Dimethylformamid gelöst, 3,4 g Kalium-tert-butylat hinzugefügt und die Mischung 1 Stunde auf 120°C erwärmt. Danach werden 6,6 g 2-Chlor-1,4,5-triphenylimidazol zugesetzt und die Mischung weitere 4 Stunden auf 140°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand zwischen Chloroform und 10 %iger Essigsäure verteilt. Die Chloroformlösung wird mehrfach mit 10 %iger Essigsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel// Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt.

- 25 Ausbeute: 3,5 g mit Schmp. 162°C

30

Das Natriumsalz wird analog Beispiel 34 hergestellt.

1 Beispiel 37

3-Methyl-8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-octansäure.

Analog Beispiel 36 aus:

- 5 4,3 g 8-Hydroxy-3-methyl-octansäure-Kaliumsalz  
100 ml Dimethylformamid  
3,4 g Kalium-tert-butylat  
6,6 g 2-Chlor-1,4,5-triphenylimidazol  
Ausbeute: 5,5 g mit Schmp. 160°C

10

Das Natriumsalz wird analog Beispiel 34 hergestellt.

Beispiel 38

- 15 2,2-Dimethyl-8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-octan-  
säure.

Analog Beispiel 36 aus:

- 4,5 g 2,2-Dimethyl-8-hydroxyoctansäure-Kaliumsalz  
100 ml Dimethylformamid  
3,4 g Kalium-tert-butylat  
20 6,6 g 2-Chlor-1,4,5-triphenylimidazol  
Ausbeute: 4,9 g mit Schmp. 161°C

Das Natriumsalz wird analog Beispiel 34 hergestellt.

25 Beispiel 39

3,3-Dimethyl-8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-octan-  
säure.

Analog Beispiel 36 aus:

- 4,5 g 3,3-Dimethyl-8-hydroxyoctansäure-Kaliumsalz  
30 100 ml Dimethylformamid  
3,4 g Kalium-tert-butylat  
6,6 g 2-Chlor-1,4,5-triphenylimidazol  
Ausbeute: 6,3 g mit Schmp. 163°C

- 35 Das Natriumsalz wird analog Beispiel 34 hergestellt.



1 Beispiel 40

2,3-Dimethyl-8-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-octansäure.

Analog Beispiel 36 aus:

5 4,5 g 2,3-Dimethyl-8-hydroxyoctansäure-Kaliumsalz

100 ml Dimethylformamid

3,4 g Kalium-tert-butylat

6,6 g 2-Chlor-1,4,5-triphenylimidazol

Ausbeute: 5,9 g mit Schmp. 156°C

10

Das Natriumsalz wird analog Beispiel 34 hergestellt.

Beispiel 41

15 2,2-Dimethyl-5-(1,4,5-triphenylimidazol-2-yloxy)-valeriansäure.

Analog Beispiel 36 aus:

3,7 g 2,2-Dimethyl-5-hydroxyvaleriansäure-Kaliumsalz

100 ml Dimethylformamid

3,4 g Kalium-tert-butylat

20 6,6 g 2-Chlor-1,4,5-triphenylimidazol

Ausbeute: 4,2 g mit Schmp.: 142°C

Das Natriumsalz wird analog Beispiel 34 hergestellt.

25

30

35

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**